



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07B 53/00, C07C 29/50, 31/20, 31/42, 33/26, 35/14, 41/26, 43/253, 319/20, 323/12, C07D 319/06, C07F 7/08</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/64844</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. November 2000 (02.11.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/03494</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 18. April 2000 (18.04.00)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 199 20 039.4 25. April 1999 (25.04.99) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BELLER, Mathias [DE/DE]; Bernsteinweg 16, D-18119 Rostock (DE). DÖBLER, Christian [DE/DE]; Jasminhof 6, D-18107 Rostock (DE). MEHLTRETTER, Gerald [DE/DE]; Feldstrasse 40, D-18057 Rostock (DE). SUNDERMEIER, Uta [DE/DE]; Dehmelstrasse 7, D-18055 Rostock (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: METHOD FOR THE ASYMMETRIC DIHYDROXYLATION OF OLEFINS, USING OSMIUM CATALYSTS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ASYMMETRISCHEN DIHYDROXYLIERUNG VON OLEFINEN MITTELS OSMIUM-KATALYSATOREN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a method for the asymmetric dihydroxylation of olefins, using osmium catalysts for producing monofunctional, bifunctional and/or polyfunctional chiral 1,2 diols of formula (I): $R^1R^2C(OH)-C(OH)R^3R^4$. According to the inventive method, olefins are reacted with molecular oxygen in the presence of an osmium compound and a chiral amine ligand in water, or in a solvent mixture which contains water, at a pH value of between 7.5 and 13. The chiral diols are used as intermediate products for agrochemicals, cosmetics and chiral polymers. The method can be carried out simply and with a high degree of selectivity and is advantageous from an economical and ecological standpoint.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur asymmetrischen Dihydroxylierung von Olefinen mittels Osmium-Katalysatoren zur Herstellung von mono-, bi- und/oder polyfunktionellen chiralen 1,2-Diolen der Formel (I): $R^1R^2C(OH)-C(OH)R^3R^4$, in dem erfindungsgemäß Olefine mit molekularem Sauerstoff in Gegenwart einer Osmiumverbindung und einem chiralen Aminliganden in Wasser oder in einem Wasser enthaltenden Lösemittelgemisch bei einem pH-Wert von 7,5 bis 13 umgesetzt werden. Die chiralen Dirole finden als Vorprodukte für Agrochemikalien, Kosmetika und chirale Polymere Anwendung. Das Verfahren ist einfach und mit großer Selektivität durchführbar und von ökonomischen und ökologischen Gesichtspunkten her eine vorteilhafte Methode.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur asymmetrischen Dihydroxylierung von Olefinen mittels Osmium-Katalysatoren

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von chiralen 1,2-Diolen aus Olefinen mit Katalysatoren auf Basis von Osmiumverbindungen.

Chirale 1,2-Diole haben technische Bedeutung als Feinchemikalien und als Zwischenprodukte für Arzneimittel sowie Agrowirkstoffe.

10

Die Standardmethode zur Synthese von chiralen 1,2-Diolen ist die sogenannte Sharpless-Dihydroxylierungsreaktion, bei der Olefine in Gegenwart von Osmiumtetroxid, chiralen Stickstoffliganden und überstöchiometrischen Mengen von Kaliumhexacyanoferrat und Kaliumcarbonat als Oxidationsmittel umgesetzt werden.

15

Übersichtsartikel, die diese Methodik beschreiben, findet man beispielsweise in "Asymmetric Dihydroxylation Reactions" M. Beller, K.B. Sharpless, in B. Cornils, W. A. Herrmann (Eds.) VCH, 1996, Weinheim und H.C. Kolb, M.S. Van Nieuwenhze, K.B. Sharpless, Chem. Rev. 1994, 94, 2483

20

Ein entscheidender Nachteil der Sharpless-Dihydroxylierung ist der Einsatz von mehreren Äquivalenten Kaliumhexacyanoferrat als Oxidationsmittel (Y. Ogino, H. Chen, H.L. Kwong, K.B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 3965). Neben dem Preis des Oxidationsmittels sind insbesondere der große Anfall von Salz- und Metallabfällen ökologisch unvorteilhaft. Damit ist für eine Synthese der Diole in technisch größerem Maßstab sowohl der Preis als auch die überstöchiometrische Menge an aufzuwendendem Eisenkomplex (3 Mol = 990 g für 1 Mol Substrat) unter Zusatz von Kaliumcarbonat (3 Mol = 420 g) ein erheblicher Nachteil. Auch bei Verfahren zur elektrochemischen Oxidation des bei der Reaktion entstehenden $\text{Na}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ zu $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (Sepracor Inc. (Y. Gao, C.M. Zepp), PCT Int. Appl.

25

30

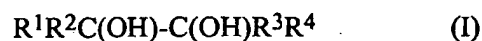
WO 9.317.150, 1994; Anon., *Chem. Eng. News*, 1994, 72 (24), 41) ist eine

größtechnische Umsetzung schwierig, da elektrochemische Verfahren aufgrund der benötigten apparativen Voraussetzungen generell zu teuer sind.

Obwohl in der Literatur kostengünstigere Oxidationsmittel für Dihydroxylierungen bekannt sind (bspw. Chlorate; K.A. Hofmann, *Chem.* **1912**, **45**, 3329; H₂O₂ in tert. Butanol: N.A. Milas, J.-H. Trepagnier, J.T. Nolan, M.Ji. Iliopolus, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, **81**, 4730; tert.-Butylhydroperoxid in Gegenwart von Et₄NOH; K.B. Sharpless, K. Akashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, **98**, 1986; P.H.J. Carlsen, T. Katsuki, V.S. Martin, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, **46**, 3936; F.X. Webster, J. Rivas-Enterrios, R.M. Silverstein, *J. Org. Chem.* **1987**, **52**, 689; V.S. Martin, M.T. Nunez, C.E. Tonn, *Tetrahedron Lett.* **1988**, **29**, 2701; M. Caron, P.R. Carlier, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1988**, **53**, 5185, tertiäre Aminoxide und in den meisten Fällen N-Methylmorpholin-N-oxid; W. P. Schneider, A.V. McIntosh, US 2.769.824 (1956); V. Van Rheenen, R.C. Kelly, D.Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, **17**, 1973) erlauben alle genannten Prozesse keine Darstellung von chiralen Diolen mit guten Enantioselektivitäten.

Zur Vermeidung der aufgezeigten Nachteile des bekannten katalytischen Verfahrens mit Kaliumhexacyanoferrat ist es Aufgabe der Erfindung, ein neues Verfahren zur asymmetrischen Dihydroxylierung zu entwickeln, das chirale 1,2-Diole in hoher Ausbeute, Enantioselektivität und Reinheit liefert, wobei ein kostengünstiges Reoxidationsmittel eingesetzt wird, und das für eine großtechnische Durchführung geeignet ist.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur asymmetrischen Dihydroxylierung von Olefinen mittels Osmium-Katalysatoren, in dem erfindungsgemäß mono-, bi- und/oder polyfunktionelle 1,2-Diole der Formel (I)



worin

R¹ bis R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, CN, COOH, COO-Alkyl,
 COO-Aryl, CO-Alkyl, CO-Aryl, O-Alkyl, O-Aryl, O-CO-Aryl, O-CO-Alkyl,
 OCOO-Alkyl, N-Alkyl₂, NH-Alkyl, N-Aryl₂, NH-Aryl, NO, NO₂, NOH,
 Aryl, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, SiAlkyl₃, CHO, SO₃H, SO₃-Alkyl, SO₂-
 5 Alkyl, SO-Alkyl, CF₃, NHCO-Alkyl, CONH₂, CONH-Alkyl, NHCOH,
 NHCOO-Alkyl, CHCHCO₂-Alkyl, CHCHCO₂H, PO-(Aryl)₂, PO-(Alkyl)₂,
 PO₃H₂, PO(O-Alkyl)₂ bedeuten, und wobei Alkyl für eine aliphatische
 Kohlenstoffgruppe mit 1 bis 18 C-Atomen, die linear, verzweigt und/oder
 auch cyclisch ist, steht und Aryl einen 4 bis zu 14 C-Atome enthaltenden
 10 fünf-, sechs- oder siebengliedrigen aromatischen Ring, wobei dieser Ring
 anelliert sein kann und 0 bis 3 Heteroatome wie N, O, S enthalten kann,
 bedeutet und wobei die Alkyl- als auch die Arylgruppe gegebenenfalls bis zu
 sechs weitere Substituenten tragen können, die unabhängig voneinander
 Wasserstoff, Alkyl, O-Alkyl, OCO-Alkyl, O-Aryl, Aryl, Fluor, Chlor, Brom,
 15 Iod, OH, NO₂, NO, SiAlkyl₃, CN, COOH, CHO, SO₃H, NH₂, NH-Alkyl, N-
 Alkyl₂, PO-Alkyl₂, SO₂-Alkyl, SO-Alkyl, CF₃, NHCO-Alkyl, COO-Alkyl,
 CONH₂, CO-Alkyl, NHCOH, NHCOO-Alkyl, CO-Aryl, COO-Aryl, PO-
 Aryl₂, PO₃H₂, PO(O-Alkyl)₂, SO₃-Alkyl bedeuten, wobei Alkyl und Aryl die
 oben genannte Bedeutung haben,

20

durch Umsetzung von Olefinen der allgemeinen Formel (II)



worin

25

R¹ bis R⁴ die oben genannten Bedeutungen besitzen,

30

mit molekularem Sauerstoff in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Osmium-
 verbindung und eines chiralen Amins in Wasser oder einem Wasser enthaltenden
 Lösemittelgemisch bei einem pH-Wert von 7,5 bis 13 erhalten werden.

Insbesondere werden zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) Olefine der Formel (II) eingesetzt, wobei die Substituenten R¹ bis R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, CN, COOH, COO-Alkyl, COO-Aryl, CO-Alkyl, CO-Aryl, O-Alkyl, O-Aryl, N-Alkyl₂, Aryl, Fluor, Chlor, Brom, Iod, CHO, CF₃, NHCO-Alkyl, 5 CONH₂, CONH-Alkyl, NHCOO-Alkyl bedeuten. Dabei haben Alkyl und Aryl die oben genannten Bedeutungen.

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren, bei dem Diole der Formel (I) hergestellt werden, worin R¹ bis R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, CN, COOH, 10 COO-Alkyl, CO-Alkyl, CO-Aryl, O-Alkyl, O-Aryl, Aryl, Fluor, Chlor, Brom, CHO, NHCO-Alkyl bedeuten. Dabei haben Alkyl und Aryl die oben genannten Bedeutungen.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in Gegenwart von Wasser durchgeführt. Als 15 vorteilhaft hat es sich erwiesen, neben dem Olefin ein weiteres organisches Lösemittel zuzusetzen. Das erfindungsgemäße Verfahren kann bei verschiedenen Olefinen auch im Gemisch Olefin/Wasser ohne weiteres Lösemittel durchgeführt werden. Als weitere Lösungsmittel finden im allgemeinen inerte organische Lösungsmittel Verwendung. Geeignet sind aliphatische Ether, aromatische oder 20 aliphatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole und Ester, halogenierte Kohlenwasserstoffe, dipolar aprotische Lösungsmittel wie Dialkylsulfoxide, N,N-Dialkylamide von aliphatischen Carbonsäuren sowie deren Gemische. Hierbei sind Alkohole, Ester und Ether bevorzugt. Als Wasserphase wird im allgemeinen eine basische wässrige Lösung mit einem pH-Wert von 7,5 bis 13 verwendet. Der basische pH-Wert der 25 Lösung wird durch den Zusatz einer Base zum Wasser erzielt. Generell ist es vorteilhaft in gepufferten wässrigen Lösungen, vorzugsweise bei pH 8 bis 13, zu arbeiten. Die gepufferte Lösung wird durch den Zusatz von bekannten Puffern zu Wasser zubereitet.

30 Mitunter ist es für die Abtrennung der Diolprodukte vorteilhaft, wenn an Stelle von Wasser oder gepufferten wässrigen Lösungen als Lösungsmittel eine wässrige Salz-

lösung oder gepufferte wässrige Salzlösung - beispielsweise wässrige Lösung eines Alkali- oder Erdalkalihalogenids - eingesetzt wird.

5 Als Oxidationsmittel wird im erfindungsgemäßen Verfahren molekularer Sauerstoff oder eine Gasmischung, die molekularen Sauerstoff enthält, eingesetzt. Bevorzugt sind Gasmischungen, die mindestens 15 Volumenprozent Sauerstoff enthalten. Besonders bevorzugt sind Luft und Sauerstoffgas mit einem Sauerstoffanteil von >95 %.

10 Die Reaktion läuft vorzugsweise bei Temperaturen von 20 bis 150°C ab. In vielen Fällen hat es sich bewährt, bei Temperaturen von 30 bis 120°C, bevorzugt 40 bis 80°C, zu arbeiten. Das erfindungsgemäße Verfahren kann drucklos, z.B. durch Durchleiten von Sauerstoff durch die Reaktionslösung, durchgeführt werden. Jedoch ist es für die Reaktionsgeschwindigkeit vorteilhaft, wenn ein Sauerstoffüberdruck
15 angewandt wird. Das Verfahren kann bei Drücken bis zu 200 bar umgesetzt werden, wobei üblicherweise nur bis zu einem Druck von 60 bar und vorzugsweise im Bereich des Normaldrucks bis zu 20 bar gearbeitet wird.

Als chirale Liganden werden in der Literatur bekannte (H.C. Kolb, M.S. Van Nieuwenhze', and K.B. Sharpless, *Chem Rev.* 1994, 94, 2483-2547) chirale Amine wie Diaminocyclohexanderivate, substituierte Diaminoethane, Bis-piperazin, Bis-pyrrolidin-, Bis-tetrahydropyridin-Verbindungen, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan-Derivate, substituierte Isooxazolidine, insbesondere (DHQD)₂PHAL (Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyl-diether) und (DHQ)₂PHAL (Hydrochinin-1,4-phthalazindiyl-diether)
25 sowie (DHQ)₂Pyr [Hydrochinin-(2,5-diphenyl-4,6-pyrimidinyl)-diether] eingesetzt.

Die eingesetzten Osmiumkatalysatoren sind in der Regel Osmiumverbindungen in den Oxidationsstufen +8 und +6. Es ist jedoch auch möglich, Osmiumpräkatalysatoren in niedrigen Oxidationsstufen einzusetzen. Diese werden unter den Reaktionsbedingungen in die katalytisch aktiven Os(VIII)- und Os(VI)-Spezies umgewandelt.
30 Als Osmium-Katalysatoren oder Katalysatorvorstufen können beispielsweise OsO₄,

- 6 -

$K_2Os_2(OH)_4$, $Na_2Os_2(OH)_4$, $Os_3(CO)_{12}$, $OsCl_3$, H_2OsCl_6 ,
[$CF_3SO_3Os(NH_3)_5$](O_3SCF_3) $_2$, OsO_4 auf Vinylpyridin, Bu^tNOsO_3 eingesetzt
werden.

5 Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird der Osmiumkatalysator in katalytischen Mengen bezüglich des Olefins eingesetzt. Generell werden zwischen 0,2 und 0,00001 Äquivalente, bezogen auf Olefin, bevorzugt 0,1 bis 0,0001 und besonders bevorzugt 0,08 bis 0,0005 Äquivalente verwendet.

10 Das Verhältnis Amin zu Osmium beträgt zwischen 0,01: 1 bis 1000 : 1, vorzugsweise zwischen 0,1 : 1 bis 100 : 1. Besonders bevorzugt werden Verhältnisse von Amin zu Osmium von 1 : 50 bis 50 : 1 verwendet.

Bei Einsatz von sterisch anspruchsvollen Olefinen, besonders tri- und tetrasubstituierten Olefinen ist es mitunter vorteilhaft, einen Co-Katalysator zur Hydrolyse
15 der intermediär entstehenden Osmatester zuzusetzen. Dieser Co-Katalysator ist ein die Hydrolyse vereinfachendes Amid wie beispielsweise Sulfonamide und/oder Carbonsäureamide. Besonders bevorzugt ist der Zusatz von Methylsulfonsäureamid.

20 Der Co-Katalysator wird in einer Menge von 0,01 Mol-% bis 10 Mol-% (bezogen auf Olefin) und bevorzugt von 0,1 bis 5 Mol-% eingesetzt.

Der besondere Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Verwendung von Sauerstoff oder sauerstoffenthaltenden Gasen als Reoxidationsmittel. Trotz des
25 vergleichsweise schwierigen Reoxidationsprozesses können hohe Enantioselektivitäten erreicht werden. Die Katalysatorproduktivität kann erhöht werden, in dem die einmal eingesetzte wässrige Katalysatorphase erneut mit Olefin versetzt wird. Dadurch werden die Katalysatorkosten für das erfindungsgemäße Verfahren minimiert, so dass sogar technische Prozesse ökonomisch durchführbar sind.

30

Das erfindungsgemäße Verfahren ist insofern besonders überraschend und neu, da in der Vergangenheit keine asymmetrischen osmiumkatalysierten Dihydroxylierungsreaktionen zu 1,2-Diolen mit Sauerstoff als Reoxidanz bekannt sind. Die im erfindungsgemäßen Verfahren beschriebene neue Kombination von Ligandenzusatz, 5 der die Dihydroxylierung beschleunigt und die Durchführung des Verfahrens in einer gepufferten stark basischen Lösung führt überraschenderweise zu einem enantioselektiven Dihydroxylierungsprozess auch in Gegenwart von Sauerstoff. Das erfindungsgemäße Verfahren zeigt hier erstmals, dass die Vorstellungen in der bekannten Literatur zur osmiumkatalysierten Dihydroxylierung mit Sauerstoff falsch 10 sind.

Die besonderen Vorteile des neuen Prozesses bestehen in dem Preisvorteil des Oxidationsmittels, der Einfachheit der Durchführung und der großen Selektivität des Verfahrens im Vergleich zum bekannten Verfahren mit Kaliumhexacyanoferrat. 15

Die erfindungsgemäß hergestellten chiralen 1,2-Diole können unter anderem eingesetzt werden als Vorprodukte für Agrochemikalien, Kosmetika, Pharmazeutika und chiralen Polymeren.

20 Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens, ohne es darauf zu beschränken.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

5 In ein Schlenkgefäß werden 18,4 mg $K_2OsO_4 \times 2H_2O$ (0,05 mmol) eingewogen. Dazu werden unter Rühren mittels eines Magnetrührers 25 ml 0,4 - 0,5 molarer Pufferlösung Na_3PO_4/Na_2HPO_4 vom pH 11,2 und 10 ml 2-Methyl-2-propanol gegeben, es bilden sich 2 Phasen. Das Gefäß wird in einem Wasserbad auf 50°C erwärmt und mit Sauerstoff gespült. Nach Zugabe von 173 µl Styren (1,5 mmol)
10 wird das Reaktionsgefäß mit einer Bürette, gefüllt mit Sauerstoff, verbunden, und die Reaktionslösung wird bei 50°C unter leichtem O_2 -Überdruck (ca. 50 cm Wassersäule) 24 Stunden gerührt.

Es wird wie im folgenden beschrieben aufgearbeitet:

15 Zu der Reaktionslösung werden 2 g Natriumbisulfit und 10 ml Essigester gegeben. Nach 10-minütigem Rühren wird die obere organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit 10 ml Essigester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, im Rotationsverdampfer wird bis zur Trockne eingeengt.

20 Man erhält 130 mg (R)/(S)-1-Phenyl-1,2-ethandiol, 63 %.

Zur Isolierung eventuell entstandener saurer Produkte wird die wässrige Lösung angesäuert und 2 x mit 15 ml Ether ausgeschüttelt. Man erhält 20 mg eines kristallinen Produktes, das zu mehr als 90 % aus Benzoesäure besteht.

25

Beispiel 2

Es wird wie im Beispiel 1 beschrieben verfahren, zu dem Osmiumsalz werden 7,8 mg (0,01 mmol) $(DHQD)_2PHAL$ (Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyl-diether) hinzugefügt. Man erhält 155 mg (R)-(+)-1-Phenyl-1,2-ethandiol (75 %), ee 65 %
30 (HPLC) und 30 mg Benzoesäure.

Beispiel 3

In ein Schlenkgefäß werden 18,4 mg $K_2OsO_4 \times 2H_2O$ (0,05 mmol) und 7,8 mg
5 (0,01 mmol) $(DHQD)_2PHAL$ eingewogen. Dazu werden unter Rühren mittels eines
Magnetrührers 25 ml 0,3 molarer Pufferlösung Borax/NaOH vom pH 10,2, 4 g NaCl
und 10 ml 2-Methyl-2-propanol gegeben, es bilden sich 2 Phasen. Das Gefäß wird in
einem Wasserbad auf 50°C erwärmt und mit Sauerstoff gespült. Nach Zugabe von
288 µl Styren (2,5 mmol) wird das Reaktionsgefäß mit einer Bürette, gefüllt mit
10 Sauerstoff, verbunden, und die Reaktionslösung wird bei 50°C unter leichtem O_2 -
Überdruck (ca. 50 cm Wassersäule) 24 Stunden gerührt. Es wird wie Beispiel 1
angegeben aufgearbeitet.

Man erhält 200 mg (R)-(+)-1-Phenyl-1,2-ethandiol (58 %), ee 82 % (HPLC) und
40 mg Benzoesäure.

15

Beispiel 4

Wie in Beispiel 1 beschrieben werden 1,5 mmol Styren mit 18,4 mg $K_2OsO_4 \times 2H_2O$
(0,05 mmol) und 7,8 mg (0,01 mmol) $(DHQD)_2PHAL$ umgesetzt, die Reaktionstem-
20 peratur betrug hier 30°C, die Reaktionszeit 62 Stunden.

Man erhält nach Aufarbeitung 107 mg überwiegend (R)-(+)-1-Phenyl-1,2-ethandiol
(52 %), ee 71 % (HPLC) und 40 mg Benzoesäure.

Beispiel 5

25

Es werden wie im Beispiel 1 beschrieben 18,4 mg $K_2OsO_4 \times 2H_2O$ (0,05 mmol) mit
1,5 mmol Styren umgesetzt. Vor der Styrenzugabe werden 8,8 mg (0,01 mmol)
 $(DHQ)_2Pyr$ [Hydrochinin-(2,5-diphenyl-4,6-pyrimidinyl)-diether] hinzugefügt.

Man erhält 141 mg überwiegend (S)-(-)-1-Phenyl-1,2-ethandiol (68 %), ee 23 %
30 (HPLC) und 40 mg Benzoesäure.

Beispiel 6

Es wird wie im Beispiel 1 angegeben verfahren. Als Substrat werden 231 mg 2-Vinylnaphthalin (1.5 mmol) mit 18,4 mg $K_2OsO_4 \times 2H_2O$ (0,05 mmol) unter Zusatz
5 von 7,8 mg (0,01 mmol) $(DHQ)_2PHAL$ [Hydrochinin-1,4-phthalazindiyl-diether) umgesetzt, die Reaktionszeit betrug abweichend hier 7 Stunden. Man erhält nach Aufarbeitung 227 mg (S)-1-(2-Naphthyl)-1,2-ethandiol (80 %), ee 82 % (HPLC). Aus der etherischen Lösung werden 34 mg eines kristallinen Produktes erhalten, welches überwiegend aus 2-Naphthalcarbonsäure besteht.

10

Beispiel 7

Analog Beispiel 1 werden 18,4 mg $K_2OsO_4 \times 2H_2O$ (0,05 mmol) mit 195 μl (1,5 mmol) α -Methylstyren unter Zusatz von 7,8 mg (0,01 mmol) $(DHQ)_2PHAL$ in
15 dem angegebenen 2-Phasensystem umgesetzt. Man erhält nach Aufarbeitung in der angeführten Weise 180 mg überwiegend (S)-2-Phenyl-1,2-propandiol (79 %), ee 60 % (GC).

Beispiel 8

20

Analog Beispiel 1 werden 18,4 mg $K_2OsO_4 \times 2H_2O$ (0,05 mmol) mit 130 μl (1 mmol) trans- β -Methylstyren unter Zusatz von 7,8 mg (0,01 mmol) $(DHQD)_2PHAL$ umgesetzt.
Man erhält nach der üblichen Aufarbeitung 126 mg (R,R)-1-Phenyl-1,2-propandiol
25 (80 %).

Beispiel 9

In ein Schlenkgefäß werden 7,4 mg $K_2OsO_4 \times 2H_2O$ (0,02 mmol) eingewogen. Dazu
30 werden unter Rühren mittels eines Magnetrührers 25 ml einer Pufferlösung vom pH 10,4 dargestellt aus 0,5 molarer K_2HPO_4 -Lösung und 2 molarer NaOH, sowie 10 ml

2-Methyl-2-propanol gegeben, es bilden sich 2 Phasen. Das Gefäß wird in einem Wasserbad auf 50°C erwärmt und mit Sauerstoff gespült. Nach Zugabe von 230 µl Styren (2 mmol) wird das Reaktionsgefäß mit einer Bürette, gefüllt mit Sauerstoff, verbunden, und die Reaktionslösung wird bei 50°C unter leichtem O₂-Überdruck (ca. 50 cm Wassersäule) 24 Stunden gerührt.

Es wird wie im Folgenden beschrieben aufgearbeitet:

Zu der Reaktionslösung werden 2 g Natriumbisulfit und 20 ml Essigester gegeben. Nach 10-minütigem Rühren wird die obere organische Phase abgetrennt. Mittels GC werden Dialkohol sowie nicht umgesetztes Olefin bestimmt. Ausbeute an 1-Phenyl-1,2-ethandiol: 43 % (Selektivität 57 %).

Beispiel 10

Es wird wie in Beispiel 9 angeführt verfahren, jedoch werden zu dem Osmiumsalz 0,02 mmol (DHQD)₂PHAL hinzugefügt.

Ausbeute an (R)-1-Phenyl-1,2-ethandiol: 49 % (Selektivität 74 %), ee 89 % (HPLC).

Beispiel 11

Es wird wie in Beispiel 9 angeführt verfahren, jedoch werden 0,06 mmol (DHQD)₂PHAL hinzugefügt. Als Substrat werden 308 mg 2-Vinylnaphthalin (2 mmol) eingesetzt, Dialkohol sowie nicht umgesetztes Olefin werden hier mittels HPLC bestimmt.

Ausbeute an (R)-1-(2-Naphthyl)-1,2-ethandiol: 55 % (Selektivität 76 %), ee 93 % (HPLC).

Beispiel 12

Wie in Beispiel 9 beschrieben, jedoch unter Einsatz einer Pufferlösung vom pH 11,2 werden 7,4 mg $K_2OsO_4 \times 2H_2O$ (0,02 mmol)/0,06 mmol $(DHQD)_2PHAL$ mit 318 μ l
5 1-Phenyl-1-cyclohexen (2 mmol) umgesetzt.

Ausbeute an (1R,2R)-1-Phenyl-1,2-cyclohexandiol: 80 % (Selektivität 83 %), ee 90 % (HPLC).

10 **Beispiel 13**

Wie in Beispiel 9 beschrieben, jedoch in einer Reaktionszeit von 19 h, werden 3,7 mg $K_2OsO_4 \times 2H_2O$ (0,01 mmol)/0,03 mmol $(DHQD)_2PHAL$ mit 260 μ l α -Methylstyren (2 mmol) umgesetzt.

15

Ausbeute an (R)-2-Phenyl-1,2-propandiol: 96 % (Selektivität 96 %), ee 81 % (GC).

Beispiel 14

20 Es wird wie in Beispiel 13 angeführt verfahren, als Ligand wird $(DHQD)_2PYR$ (Hydrochinidin-[2,5-diphenyl-4,6-pyrimidindiyl]-diether) eingesetzt.

Ausbeute an (R)-2-Phenyl-1,2-propandiol: 95 % (Selektivität 95 %), ee 43 % (GC).

25 **Beispiel 15**

Es wird wie in Beispiel 13 angeführt verfahren, als Ligand wird $(DHQD)_2AQN$ (Hydrochinidin-[anthrachinon-1,4-diyl]-diether) eingesetzt.

30 Ausbeute an (R)-2-Phenyl-1,2-propandiol: 96 % (Selektivität 96 %), ee 65 % (GC).

Beispiel 16

Es wird wie in Beispiel 13 angeführt verfahren, als Ligand werden 0,006 mmol (DHQD)₂PHEN (Hydrochinidin-9-phenanthrylether) eingesetzt.

5

Ausbeute an (R)-2-Phenyl-1,2-propandiol: 94 % (Selektivität 96 %), ee 42 % (GC).

Beispiel 17

10 Analog Beispiel 13 wird 1-Octen umgesetzt, Reaktionszeit 15 h.

Ausbeute an (R)-1,2-Octandiol: 98 % (Selektivität 99 %), ee 65 % (HPLC, Bisbenzoat).

15 **Beispiel 18**

Wie in Beispiel 9 angeführt, jedoch in einer Reaktionszeit von 12 h und unter Einsatz einer Pufferlösung vom pH 11,2 werden 7,4 mg K₂OsO₄ x 2H₂O (0,02 mmol)/ 0,06 mmol (DHQD)₂PHAL mit 240 µl 1-Methyl-1-cyclohexen (2 mmol) umgesetzt.

20

Ausbeute an (1R,2R)-1-Methyl-1,2-cyclohexandiol: 82 % (Selektivität 85 %), ee 49 % (HPLC, Bisbenzoat).

Beispiel 19

25

Analog Beispiel 9, jedoch in einer Reaktionszeit von 6 h werden 320 µl Allyl-trimethylsilan (2 mmol) umgesetzt.

30

Ausbeute an (S)-3-(Trimethylsilyl)-1,2-propandiol: 79 % (Selektivität 89 %), ee 15 % (HPLC, Bisbenzoat).

Beispiel 20

Wie in Beispiel 9 beschrieben, jedoch in einer Reaktionszeit von 18 h und unter Einsatz einer Pufferlösung vom pH 12,0 werden 14,7 mg $K_2OsO_4 \times 2H_2O$
5 (0,04 mmol)/0,12 mmol $(DHQD)_2PHAL$ mit 380 μl trans-5-Decen (2 mmol) umgesetzt.

Ausbeute an (R,R)-5,6-Decandiol: 95 % (Selektivität 98 %), ee 88 % (HPLC, Bisbenzoat).
10

Beispiel 21

Analog Beispiel 20 werden 245 μl 2-Methyl-2-penten (2 mmol) bei pH 11,2 umgesetzt.
15

Ausbeute an (2R,3R)-2-Methyl-2,3-pentandiol: 88 % (Selektivität 87 %), ee 87 % (HPLC, Bisbenzoat).

Beispiel 22

Analog Beispiel 20 werden 240 μl 2-Vinyl-1,3-dioxolan (2 mmol) bei pH 10,4 umgesetzt.
20

Ausbeute an (S)-2-(1,2-Dihydroxyethyl)-1,3-dioxolan: 63 % (Selektivität 86 %), ee 23 % (HPLC, Bisbenzoat).
25

Beispiel 23

Analog Beispiel 22 werden 692 mg 1H,1H,2H-Perfluor-1-octen (2 mmol) mit
30 $(DHQD)_2AQN$ als Ligand umgesetzt.

Ausbeute an 1H,1H,2H-Perfluorooctan-1,2-diol: 40 % (Selektivität 83 %), ee 45 % (HPLC, Bisbenzoat).

Beispiel 24

5

Wie in Beispiel 9 beschrieben werden 7,4 mg $K_2OsO_4 \times 2H_2O$ (0,02 mmol)/ 0,06 mmol $(DHQD)_2PHAL$ mit 275 ml Allylphenylether (2 mmol) umgesetzt, Reaktionszeit 18 h.

10 Ausbeute an (S)-3-Phenoxy-1,2-propandiol: 80 % (Selektivität 95 %), ee 74 % (HPLC).

Beispiel 25

15 Analog Beispiel 24 werden 295 μ l Allylphenylsulfid (2 mmol) mit $(DHQD)_2AQN$ als Ligand umgesetzt.

Ausbeute an (S)-(2,3-Dihydroxypropyl)-phenylsulfid: 67 % (Selektivität 92 %), ee 63 % (HPLC).

20

Beispiel 26

In ein in einem Druckautoklaven befindliches Glasgefäß werden 0,002 mmol $K_2OsO_4 \times 2H_2O$ gelöst in Wasser, 0,030 mmol $(DHQD)_2PHAL$ und 25 ml einer Pufferlösung vom pH 10,4, dargestellt aus 0,5 molarer K_2HPO_4 -Lösung und 2 molarer NaOH sowie 12 ml 2-Methyl-2-propanol gegeben, unter Rühren mittels eines Magnetrührers bilden sich 2 Phasen. Nach Zugabe von 260 μ l α -Methylstyren (2 mmol) wird ein Druck von 3 bar Sauerstoff aufgegeben und das Autoklavengefäß auf 50 bis 55°C erwärmt.

30

Nach 24 h wird wie in Beispiel 9 angeführt aufgearbeitet.

Ausbeute an (R)-2-Phenyl-1,2-propandiol: 93 % (Selektivität 93 %), ee 78 % (GC).

Beispiel 27

5

Wie in Beispiel 26 beschrieben, werden 0,001 mmol $K_2OsO_4 \times 2H_2O$ /0,015 mmol (DHQD)₂PHAL mit 260 µl α -Methylstyren (2 mmol) bei 5 bar O₂-Druck umgesetzt.

Ausbeute an (R)-2-Phenyl-1,2-propandiol: 94 % (Selektivität 94 %), ee 77 % (GC).

10

Beispiel 28

Es wird wie in Beispiel 26 angeführt verfahren, jedoch werden 8 bar Preßluft anstelle von reinem Sauerstoff auf den Autoklaven gegeben.

15

Ausbeute an (R)-2-Phenyl-1,2-propandiol: 80 % (Selektivität 93 %), ee 80 % (GC).

Patentansprüche

1. Verfahren zur asymmetrischen Dihydroxylierung von Olefinen mittels Osmium-Katalysatoren zur Herstellung von mono-, bi- und/oder polyfunktio-
 5 nellen chiralen 1,2-Diolen der Formel (I)



worin

- 10 R^1 bis R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, CN, COOH, COO-Alkyl, COO-Aryl, CO-Alkyl, CO-Aryl, O-Alkyl, O-Aryl, O-CO-Aryl, O-CO-Alkyl, OCOO-Alkyl, N-Alkyl₂, NH-Alkyl, N-Aryl₂, NH-Aryl, NO, NO₂, NOH, Aryl, Fluor, Chlor, Brom, Iod, NO₂, SiAlkyl₃, CHO, SO₃H, SO₃-Alkyl, SO₂-Alkyl, SO-Alkyl, CF₃, NHCO-Alkyl,
 15 CONH₂, CONH-Alkyl, NHCOH, NHCOO-Alkyl, CHCHCO₂-Alkyl, CHCHCO₂H, PO-(Aryl)₂, PO-(Alkyl)₂, PO₃H₂, PO(O-Alkyl)₂ bedeuten, und wobei Alkyl für eine aliphatische Kohlenstoffgruppe mit 1 bis 18 C-Atomen, die linear, verzweigt und/oder auch cyclisch ist, steht und Aryl einen 4 bis zu 14 C-Atome enthaltenden fünf-,
 20 sechs- oder siebengliedrigen aromatischen Ring, wobei dieser Ring anelliert sein kann und 0 bis 3 Heteroatome wie N, O, S enthalten kann, bedeutet, wobei sowohl die Alkyl- als auch die Arylgruppe gegebenenfalls bis zu sechs weitere Substituenten tragen, die unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, O-Alkyl, OCO-Alkyl,
 25 O-Aryl, Aryl, Fluor, Chlor, Brom, Iod OH, NO₂, NO, SiAlkyl₃, CN, COOH, CHO, SO₃H, NH₂, NH-Alkyl, N-Alkyl₂, PO-Alkyl₂, SO₂-Alkyl, SO-Alkyl, CF₃, NHCO-Alkyl, COO-Alkyl, CONH₂, CO-Alkyl, NHCOH, NHCOO-Alkyl, CO-Aryl, COO-Aryl, PO-Aryl₂, PO₃H₂, PO(O-Alkyl)₂, SO₃-Alkyl bedeuten, wobei Alkyl und Aryl die oben genannten Bedeutungen haben, gekennzeichnet dadurch, dass
 30 Olefine der allgemeinen Formel (II)



worin

5 R^1 bis R^4 die oben genannten Bedeutungen besitzen,

mit molekularem Sauerstoff in Gegenwart einer Osmiumverbindung, einem chiralen Aminliganden in Wasser oder einem Wasser enthaltenden Lösemittelgemisch bei einem pH-Wert von 8,5 bis 13 umgesetzt werden.

10

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass Olefine der Formel (II) eingesetzt werden, wobei die Substituenten R^1 bis R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, CN, COOH, COO-Alkyl, COO-Aryl, CO-Alkyl, CO-Aryl, O-Alkyl, O-Aryl, N-Alkyl₂, Aryl, Fluor, Chlor, Brom, Iod, CHO, CF₃, NHCO-Alkyl, CONH₂, CONH-Alkyl, NHCOO-Alkyl bedeuten, und Alkyl und Aryl dabei die oben genannten Bedeutungen besitzen.

15

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass chirale Diole der Formel (I) hergestellt werden, worin R^1 bis R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, CN, COOH, COO-Alkyl, CO-Alkyl, CO-Aryl, O-Alkyl, -Aryl, Aryl, Fluor, Chlor, Brom, CHO, NHCO-Alkyl bedeuten und Alkyl und Aryl die oben genannten Bedeutungen besitzen.

20

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Reaktionsmedium eine wässrige Lösung, Olefin und ein organisches Lösemittel verwendet werden.

25

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als organisches Lösemittel aliphatische Ether, aromatische oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, Alkohole und Ester, halogenierte Kohlenwasserstoffe,

30

dipolar aprotische Lösungsmittel wie Dialkylsulfoxide, N,N-Dialkylamide von aliphatischen Carbonsäuren sowie deren Gemische verwendet werden.

- 5 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Oxidationsmittel Sauerstoff oder eine Gasmischung, die mindestens 15 Volumenprozent Sauerstoff enthält, verwendet werden.
- 10 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion bei Temperaturen von 20 bis 150°C, vorzugsweise von 30 bis 120°C, besonders bevorzugt 40 bis 80°C abläuft, wobei der Druck bis zu 200 bar betragen kann.
- 15 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass als chirale Amine Diaminocyclohexanderivate, substituierte Diaminoethane, Bis-piperazin, Bis-pyrrolidon-, Bis-tetrahydropyridin-Verbindungen, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan-Derivate, substituierte Isooxazolidine, insbesondere (DHQD)₂PHAL (Hydrochinidin-1,4-phthalazindiyl-diether) und (DHQ)₂PHAL (Hydrochinin-1,4-phthalazindiyl-diether) sowie (DHQ)₂Pyr [Hydrochinin-(2,5-diphenyl-4,6-pyrimidinyl)-diether] eingesetzt werden.
- 20 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass Sulfonamide wie Methylsulfonsäureamid und/oder Carbonsäureamide als Co-Katalysatoren zugesetzt werden.
- 25 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysatoren und/oder Präkatalysatoren die Osmiumverbindungen OsO₄, K₂Os₂(OH)₄, Na₂Os₂(OH)₄, Os₃(CO)₁₂, OsCl₃, H₂OsCl₆, [CF₃SO₃Os(NH₃)₅](O₃SCF₃)₂, OsO₄ auf Vinylpyridin, BuⁿNOsO₃ eingesetzt werden.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die eingesetzten Osmiumkatalysatoren zwischen 0,2 und 0,00001 Äquivalente, bezogen auf Olefin, bevorzugt 0,1 bis 0,0001 und besonders bevorzugt 0,08 bis 0,0005 Äquivalente verwendet werden.

5

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis zu Osmium zwischen 0,01 : 1 bis 1000 : 1, vorzugsweise zwischen 0,1 bis 1 bis 100 : 1, besonders bevorzugt von 1 : 1 bis 50 : 1 beträgt.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/03494

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07B53/00 C07C29/50 C07C31/20 C07C31/42 C07C33/26
 C07C35/14 C07C41/26 C07C43/253 C07C319/20 C07C323/12
 C07D319/06 C07F7/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07B C07C C07D C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 260 461 A (K.B. SHARPLESS, ET AL.) 9 November 1993 (1993-11-09) the whole document	1,8
A	K.B. SHARPLESS, ET AL.: "The osmium-catalysed asymmetric dihydroxylation: a new ligand class and process improvement" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 57, no. 10, 8 May 1992 (1992-05-08), pages 2768-2771, XP002144279 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 the whole document	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 August 2000

Date of mailing of the international search report

23/08/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/03494

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 89 06225 A (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 13 July 1989 (1989-07-13) claims 1,3; examples -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/03494

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5260461 A	09-11-1993	US 4871855 A	03-10-1989
		US 4965364 A	23-10-1990
		US 5126494 A	30-06-1992
		CA 2120919 A	15-04-1993
		EP 0608307 A	03-08-1994
		JP 7500323 T	12-01-1995
		WO 9307142 A	15-04-1993
		AT 128449 T	15-10-1995
		AT 178578 T	15-04-1999
		CA 1338314 A	07-05-1996
		DE 68924418 D	02-11-1995
		DE 68924418 T	28-03-1996
		DE 68928969 D	12-05-1999
		DE 68928969 T	16-12-1999
		EP 0395729 A	07-11-1990
		EP 0658532 A	21-06-1995
		JP 3503885 T	29-08-1991
		US 5516929 A	14-05-1996
		WO 8906225 A	13-07-1989
		US 5227543 A	13-07-1993
		CA 2081315 A	24-10-1991
		EP 0526582 A	10-02-1993
		JP 5509297 T	22-12-1993
		WO 9116322 A	31-10-1991
		CA 2087035 A	14-11-1992
		EP 0543969 A	02-06-1993
		JP 6500344 T	13-01-1994
		WO 9220677 A	26-11-1992
WO 8906225 A	13-07-1989	US 4871855 A	03-10-1989
		US 4965364 A	23-10-1990
		AT 128449 T	15-10-1995
		AT 178578 T	15-04-1999
		CA 1338314 A	07-05-1996
		DE 68924418 D	02-11-1995
		DE 68924418 T	28-03-1996
		DE 68928969 D	12-05-1999
		DE 68928969 T	16-12-1999
		EP 0395729 A	07-11-1990
		EP 0658532 A	21-06-1995
		JP 3503885 T	29-08-1991
		US 5516929 A	14-05-1996
		US 5126494 A	30-06-1992
		US 5260461 A	09-11-1993
		US 5227543 A	13-07-1993

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07B53/00 C07C29/50 C07C31/20 C07C31/42 C07C33/26
 C07C35/14 C07C41/26 C07C43/253 C07C319/20 C07C323/12
 C07D319/06 C07F7/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07B C07C C07D C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 260 461 A (K.B. SHARPLESS, ET AL.) 9. November 1993 (1993-11-09) das ganze Dokument	1,8
A	K.B. SHARPLESS, ET AL.: "The osmium-catalysed asymmetric dihydroxylation: a new ligand class and process improvement" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 57, Nr. 10, 8. Mai 1992 (1992-05-08), Seiten 2768-2771, XP002144279 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 das ganze Dokument	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. August 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/08/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nt,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

English, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 89 06225 A (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 13. Juli 1989 (1989-07-13) Ansprüche 1,3; Beispiele -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/03494

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5260461 A	09-11-1993	US 4871855 A	03-10-1989
		US 4965364 A	23-10-1990
		US 5126494 A	30-06-1992
		CA 2120919 A	15-04-1993
		EP 0608307 A	03-08-1994
		JP 7500323 T	12-01-1995
		WO 9307142 A	15-04-1993
		AT 128449 T	15-10-1995
		AT 178578 T	15-04-1999
		CA 1338314 A	07-05-1996
		DE 68924418 D	02-11-1995
		DE 68924418 T	28-03-1996
		DE 68928969 D	12-05-1999
		DE 68928969 T	16-12-1999
		EP 0395729 A	07-11-1990
		EP 0658532 A	21-06-1995
		JP 3503885 T	29-08-1991
		US 5516929 A	14-05-1996
		WO 8906225 A	13-07-1989
		US 5227543 A	13-07-1993
		CA 2081315 A	24-10-1991
		EP 0526582 A	10-02-1993
		JP 5509297 T	22-12-1993
		WO 9116322 A	31-10-1991
		CA 2087035 A	14-11-1992
		EP 0543969 A	02-06-1993
		JP 6500344 T	13-01-1994
		WO 9220677 A	26-11-1992
WO 8906225 A	13-07-1989	US 4871855 A	03-10-1989
		US 4965364 A	23-10-1990
		AT 128449 T	15-10-1995
		AT 178578 T	15-04-1999
		CA 1338314 A	07-05-1996
		DE 68924418 D	02-11-1995
		DE 68924418 T	28-03-1996
		DE 68928969 D	12-05-1999
		DE 68928969 T	16-12-1999
		EP 0395729 A	07-11-1990
		EP 0658532 A	21-06-1995
		JP 3503885 T	29-08-1991
		US 5516929 A	14-05-1996
		US 5126494 A	30-06-1992
		US 5260461 A	09-11-1993
		US 5227543 A	13-07-1993